

Dietary habits and breast cancer : a case-control study in the Netherlands

Citation for published version (APA):

van 't Veer, P. (1990). *Dietary habits and breast cancer : a case-control study in the Netherlands*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19900518pv>

Document status and date:

Published: 01/01/1990

DOI:

[10.26481/dis.19900518pv](https://doi.org/10.26481/dis.19900518pv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This thesis addresses the role of diet in breast cancer aetiology from an epidemiological point of view. International variation in breast cancer rates has suggested that high fat and low selenium intake may partially account for the high breast cancer incidence in the Netherlands. These two topics, and several other hypotheses put forward in the literature, i.e. on fermented milk products, fibre, beta-carotene and alcohol were investigated in a case-control study in the Netherlands¹ (Chapter 1).

Biological evidence and descriptive epidemiology have provided a basis for the multistage theory of carcinogenesis, which functions as a useful framework for ordering known risk factors of breast cancer and determining the role of dietary factors. Diet may influence breast cancer risk both at young age, during reproductive years and after menopause. In practice, most epidemiological studies, including ours, take into account the diet in a relatively short period of time before the disease is diagnosed (Sections 2.1 and 2.2).

For high fat and low selenium intake increased breast cancer risk has been reported from animal experiments, but biological mechanisms remain largely unknown. Dietary fat might affect breast cancer risk through its contribution to energy intake, energy balance, growth and development on the one hand, and to physiological and oxidative properties of fatty acids on the other hand, the latter possibly counteracted by antioxidative food constituents such as selenium and beta-carotene. In addition, dietary fibre and fermented milk products may affect the metabolic activity of intestinal bacteria. This may alter the conversion of diet-related and endogenous oestrogenic compounds and of (pre)carcinogens, as well as the immunological status of the host (Section 2.3.1).

A first generation of case-control and prospective cohort studies initially pointed at an unfavourable role of a diet frequently comprising fat-rich food products. This was not uniformly confirmed in a second generation of studies, in which total daily fat intake has been assessed in more detail. The epidemiological evidence for a protective effect of selenium is mainly based on serum selenium assessed in nested case-cohort studies on total cancer risk, including only few breast cancer cases. Although encouraging results were initially reported from two case-control studies, these have not been confirmed by more recent studies. Evidence for a protective

¹ This study was financially supported by the Netherlands Cancer Foundation (grant no. CIVO 84-4).

Summary

effect of beta-carotene, fibre and fermented milk products derives from generalization of hypotheses on the aetiology of other cancer sites or total cancer, and epidemiological studies have provided some additional support for breast cancer. In contrast, the potential hazardous role of moderate alcohol consumption in breast cancer has been reported by several epidemiological studies, but evidence from laboratory research is limited (Section 2.3.2).

In 1985-1987, a case-control study on dietary fat, selenium and other dietary factors was conducted among Dutch Caucasian women aged 25-44 or 55-64 yr, living in the middle and southern parts of the Netherlands. Considerations on the design, conduct and analysis of this study are presented in Chapter 3.

Experienced dietitians conducted interviews on life style factors, potential confounders, and dietary habits, using a structured anamnesis on the complete food pattern, which included questions on consumption frequency and amount, followed by measurement of portion sizes. In addition to dietary selenium intake, biomarkers of selenium status were included in the study (Section 3.1.2).

Participation of surgeons in hospitals and of community controls was a major issue in the conduct of the study. About 45% of the cases in participating hospitals entered into the study. 80% (n=134) of these cases and 55% (n=289) of the controls were interviewed. (Preoperative) blood and/or toe-nail clippings were obtained from 77% and 88% of the interviewed cases and controls, respectively. Food habits and risk factors were compared between cases recruited by surgeons and those from cancer registries; these groups did not show relevant differences. Similarly, no important differences were observed between full responders and partial responders among the controls. Serious bias resulting from differential selection of subjects is therefore considered unlikely (Section 3.2).

Data analysis included comparison of mean food and nutrient intakes, and selenium values in biomarkers of cases and controls, with and without adjustment for age, energy or fat intake. Subsequently, simple and stratified analysis of categorical data was conducted, followed by logistic regression analysis (with and without adjustment for potential confounders) to obtain odds ratios, their standard errors, and/or tests for trend. Specific attention is given to the conceptual issues relating to energy adjustment and to the assessment of effect modification in this study (Section 3.3).

In Chapters 4 to 9 the objectives, analyses and results pertaining to the research questions are presented. Main results were:

- 1) Daily fat intake among cases (100 g) was considerably higher than among controls (92 g). The adjusted odds ratio for high (> 113 g) vs low (< 65 g) fat intake was 3.54 (95% confidence interval

Summary

- CI = 1.64 - 7.64). This association remained similar after adjustment for energy intake and could not be attributed to a specific type or source of fat (Chapter 4).
- 2) Energy-adjusted selenium intake and plasma selenium concentration was slightly lower in cases. No association was observed with total daily selenium intake, or selenium concentration in long-term biomarkers, i.e. erythrocytes and toe-nails (Chapter 5).
 - 3) Daily consumption of fermented milk products (mainly buttermilk and yogurt) was low among cases (116 g) as compared to controls (157 g). For high (> 225 g) vs no intake of these products the odds ratio was 0.55 (95% CI = 0.24 - 1.27) and a significantly decreasing trend was observed. Similar results were observed for the consumption of Gouda cheese, after adjustment for total fat intake (Chapter 6).
 - 4) Vegetable products (cereal products, fruit and vegetables including potatoes) were consumed in a lesser amount by cases (649 g/day) than by controls (695 g/day). This difference was mainly accounted for by cereal products and fruit. On the nutrient level this was reflected in lowered intake of dietary fibre rather than beta-carotene. For these indicators of diet, the odds ratio among women in the highest quartile of consumption was less than unity, and the test for trend was statistically significant for cereal products (Chapter 7).
 - 5) Habitual alcohol consumption in the younger age group (25-44 yr) was higher than in the older age group (55-64 yr), both in cases and controls. In the younger women, the odds ratio for high alcohol consumption (> 30 g/day, i.e. > 3 glasses) was 2.3 as compared to non-drinkers, and 8.5 (95% CI = 1.1 - 65.1) as compared to women drinking moderately (1-4 g alcohol/day). Dose of alcohol, rather than frequency of consumption, appeared to be responsible for these results. In the older age group (55-64 yrs old) no association between habitual alcohol consumption and breast cancer was observed. Among these women, however, the adjusted odds ratio for drinking alcohol before the age of 25 was 2.4 (95% CI = 1.0 - 5.6) (Chapter 8).
 - 6) In a final analysis (Chapter 9), several of the above dietary factors were classified according to the hypothesized biological mechanism relevant to breast cancer, i.e. either relating to the intestinal microflora (fat, fibre, fermented milk products) or to the antioxidant hypothesis (polyunsaturated fatty acids, selenium, beta-carotene). Subjects with favourable dietary habits (i.e. low fat, high fibre and high fermented milk products; low polyunsaturated fatty acids, high selenium and high beta-carotene) were compared with subjects having unfavourable dietary habits. This resulted in an odds ratio of 0.40 (95% CI = 0.14 - 1.15), which was mainly accounted for by low fat, high fibre and

Summary

high fermented milk products (odds ratio 0.33, 95% CI = 0.15 - 0.73).

In summary, the results support the alleged positive association between dietary fat and breast cancer, but the inverse association between selenium and breast cancer was not confirmed. With regard to biological mechanisms, these results tend to favour hypotheses regarding a role for bacterial and immunological factors in the intestines (fibre, fermented milk), rather than protection by antioxidants (selenium, beta-carotene). This fits into a role of diet in the late promotion stage of carcinogenesis, but the type of data collected do not permit a conclusion as to the role of antioxidants. Especially with regard to alcohol intake it is not clear, whether the results may be interpreted causally or merely reflect other life style characteristics.

The general discussion (Chapter 10) focuses on the principles underlying the problems of selection and information bias, with special emphasis on 'bias towards the null', resulting from random error in the assessment of exposure and disease, lack of knowledge on the induction and latent period, and background risk of breast cancer. Starting from this case-control study, directions for future epidemiological research are suggested, indicating possible ways for methodological and practical improvement. Finally, the study results are compared to dietary guidelines for cancer prevention and appear to be generally supportive. Future research may help to develop more specific guidelines based on an improved understanding of breast cancer pathogenesis.

SAMENVATTING

In dit onderzoek is de rol van voeding bij het ontstaan van borstkanker bestudeerd vanuit epidemiologisch perspectief. Op grond van verschillen tussen landen in het vóórkomen van borstkanker zou men kunnen veronderstellen dat de hoge frequentie van deze ziekte in Nederland ten dele kan worden toegeschreven aan een hoge vetinneming en een lage seleniuminneming. Deze twee aandachtspunten, alsmede de mogelijke rol van andere voedingsfactoren (gefermenteerde melkprodukten, vezel, beta-caroteen en alcohol), zijn nader onderzocht in een epidemiologische studie van het type patiënt-contrôle onderzoek¹ (hoofdstuk 1).

Op grond van algemene biologische principes en dierexperimentele en epidemiologische aanwijzingen is de zogenaamde 'multistage'-theorie voor het ontstaan van kanker geformuleerd. Deze theorie doet dienst als een denkkader waarin reeds langer bekende risicofactoren voor borstkanker alsmede voedingsfactoren een duidelijke plaats hebben (paragrafen 2.1 en 2.2). Voeding kan het risico op borstkanker beïnvloeden op jonge leeftijd, tijdens de reproductieve jaren, en ook na de menopauze. De meeste epidemiologische studies, ook het in dit proefschrift beschreven onderzoek, bestuderen de rol van voeding in de relatief korte periode van hooguit enkele jaren voor het optreden van de ziekte (paragraaf 2.1 en 2.2).

Een verhoogd borstkankerrisico bij hoge vet- en lage seleniuminneming is beschreven in dierexperimenten, maar het biologisch werkingsmechanisme is nog onduidelijk. Vet zou enerzijds invloed kunnen uitoefenen door zijn bijdrage aan de energieinneming, energiebalans, groei en ontwikkeling, en anderzijds door fysiologische en oxidatieve eigenschappen van verschillende soorten vetzuren. Wat dit laatste betreft spelen antioxidanten, zoals selenium en beta-caroteen, mogelijk een beschermende rol. Daarnaast zouden vezel en gefermenteerde melkprodukten de activiteit van darmbacteriën gunstig kunnen beïnvloeden, resulterend in een verminderde blootstelling van borstweefsel aan oestrogenen of een stimulerend effect op het immunologisch systeem (paragraaf 2.3.1).

Een eerste generatie patiënt-contrôle en cohort onderzoeken wees aanvankelijk op een ongunstige rol van een voedingspatroon gekenmerkt door frequent gebruik van vetrijke produkten. Dit is echter niet zonder meer bevestigd in daaropvolgend onderzoek, waarin de vetinneming zorgvuldiger is vastgesteld. De epidemiologische aanwijzingen voor een beschermend effect van selenium zijn voornamelijk

¹ Dit onderzoek is gesubsidieerd door de Nederlandse Kankerbestrijding, Het Koningin Wilhelmina Fonds (subsidie nr CIVO 84-4).

gebaseerd op lagere serum-seleniumgehalten bij kankerpatiënten (alle tumorlokalisaties) dan bij controlepersonen, zoals waargenomen in verschillende zogenaamde 'nested' patiënt-contrôle onderzoeken. De geringe aantallen personen en gebruik van serum-seleniumwaarden staan een eenduidige interpretatie echter in de weg. Aanwijzingen voor een beschermend effect van beta-caroteen, vezel en gefermenteerde melkprodukten zijn vooral gebaseerd op generalisatie van hypothesen betreffende de carcinogenese van andere lokalisaties dan de borst, of van alle vormen van kanker samen. Het mogelijk positieve verband tussen alcoholconsumptie en borstkanker is voornamelijk gebaseerd op epidemiologisch onderzoek, terwijl de biologische verklaring hiervoor nog ontbreekt (paragraaf 2.3.2).

Van 1985 tot 1987 is in Nederland een patiënt-contrôle onderzoek uitgevoerd naar vet, selenium en andere voedingsfactoren in relatie tot borstkanker. Overwegingen ten aanzien van de opzet, de uitvoering en de analyse van dit onderzoek zijn beschreven in hoofdstuk 3. Aan dit onderzoek is deelgenomen door in totaal 422 vrouwen van 25 tot 44 jaar en van 55 tot 64 jaar, woonachtig in Utrecht, Gelderland of Limburg. Voedingsgewoonten van patiënten en controlepersonen zijn nagegaan door een gestandaardiseerde voedingsanamnese, gevolgd door vragen betreffende andere relevante levensstijlfactoren. Bij de voedingsanamnese is gebruik gemaakt van een gestructureerde vragenlijst waarbij, naast vragen naar gebruiksfrequentie en hoeveelheid, tevens gebruikelijke portiegrootten zijn nagegaan door huishoudelijke maten te wegen en meten. Voor de bepaling van de seleniumvoorziening is bovendien gebruik gemaakt van biologische monsters (bloed en nagelknipsels) (paragraaf 3.1).

De medewerking van chirurgen uit de verschillende ziekenhuizen en van de controlepersonen uit de algemene bevolking vormde een belangrijk knelpunt tijdens de uitvoering van het onderzoek. Circa 45% van de patiënten in meewerkende chirurgische maatschappen hebben aan het onderzoek deelgenomen. Tachtig procent (n=133) van deze patiënten en 55% (n=289) van de controlepersonen zijn door een diëtiste ondervraagd over hun levensstijl en voedingsgewoonten. (Preoperatief) bloed en/of knipsels van teennagels zijn verkregen van 77% van de deelnemende patiënten en van 88% van de controlepersonen (paragraaf 3.2.1 tot 3.2.3). De voedingsgewoonten en enkele risicofactoren voor borstkanker bij patiënten die via de behandelende chirurg voor onderzoek waren aangemeld en voor patiënten die achteraf via de kankerregistratie waren opgespoord, bleken vergelijkbaar. Hetzelfde kan worden gezegd voor de vergelijking van deze factoren tussen respondenten (55%) en een deel van de non-respondenten (17%) in de controlegroep. Op grond van deze resultaten is er geen sprake van duidelijke selectie van patiënten en controlepersonen ten aanzien van relevante factoren (zie 3.2.4).

In de gegevensanalyse zijn de gemiddelde waarden voor inneming van voedingsstoffen en/of voedingsmiddelen, en voor seleniumconcentraties in biologisch materiaal van patiënten en contrôles vergeleken. Hierbij is rekening gehouden met verschillen in leeftijdsopbouw, energie- of vetinneming. Discrete gegevens analyse en logistische regressie zijn gebruikt om relevante covariabelen te selecteren en er vervolgens voor te corrigeren. Hieruit zijn schattingen verkregen van 'odds ratios', hun standaardfouten, en eventueel tests voor trend. Verder is aandacht besteed aan de inhoudelijke achtergronden van correctie voor energieinneming en het bestuderen van effect-modificatie in de verzamelde gegevens (zie 3.3).

In de hoofdstukken 4 tot en met 9 wordt voor elk van de vraagstellingen van het onderzoek de aanleiding, de analyse en de resultaten beschreven. De belangrijkste resultaten zijn in het onderstaande samengevat:

- 1) De gemiddelde dagelijkse vetinneming door patiënten (100 g) is aanmerkelijk hoger dan die door contrôles (92 g). De gecorrigeerde odds ratio (OR) voor hoge (> 113 g) versus lage (< 65 g) vetinneming is $OR = 3,54$ (95% betrouwbaarheidsinterval $BI = 1,64 - 7,64$). Dit verband blijft bestaan wanneer rekening wordt gehouden met energieinneming, en kan niet duidelijk worden toegeschreven aan een bepaald type vetzuren, noch aan een bepaalde groep voedingsmiddelen (Hoofdstuk 4).
- 2) De voor energie gecorrigeerde inneming van selenium en de plasma-seleniumconcentratie is enigszins lager in de patiëntengroep dan in de contrôles. Geen verband is waargenomen met de absolute dagelijkse seleniuminneming, noch voor de seleniumconcentratie in de langere termijn indicatoren van selenium, nagels en rode bloedcellen (Hoofdstuk 5).
- 3) De dagelijkse consumptie van gefermenteerde melkprodukten (voornamelijk karnemelk en yoghurt) is lager onder patiënten (116 g) dan onder contrôles (157 g). Voor een hoog gebruik (> 225 g) versus geen gebruik van deze produkten is $OR = 0,55$ (95% $BI = 0,24 - 1,27$) en er blijkt een statistisch significant dalende trend te bestaan. Rekening houdend met de totale vetinneming wordt een vergelijkbaar resultaat waargenomen voor gebruik van Goudse kaas (Hoofdstuk 6).
- 4) Plantaardige produkten (graanprodukten, groenten inclusief aardappelen, fruit) worden in mindere mate geconsumeerd door patiënten (649 g/dag) dan door contrôles (695 g/dag). Dit verschil is vooral toe te schrijven aan graanprodukten en fruit, hetgeen mede tot uiting komt in de lagere vezelinneming door patiënten, terwijl de beta-caroteeninneming in beide groepen vergelijkbaar is. Voor elk van deze factoren is de odds ratio in het hoogste kwartiel van inneming (ten opzichte van het laagste)

- kleiner dan 1,0, terwijl voor graanprodukten een statistisch significant invers verband wordt waargenomen (Hoofdstuk 7).
- 5) De gebruikelijke alcoholconsumptie in de jongste leeftijdscategorie (25-44 jaar) is hoger bij patiënten dan bij controles, met betrekking tot zowel de gemiddelde dagelijkse inneming als de hoeveelheid alcohol per gebruiksmoment. Voor een hoog alcoholgebruik (> 30 g/dag, meer dan drie glazen) bedraagt de OR = 2,3 ten opzichte van niet-drinkers, en OR = 8,5 (95% BI = 1,1 - 65,1) ten opzichte van matige drinkers (1-4 g/dag). Deze resultaten zijn eerder toe te schrijven aan het aantal glazen per keer dan aan de gebruiksfrequentie. In de oudere leeftijdsklasse (55-64 jaar) wordt geen verband waargenomen tussen alcoholgebruik en borstkanker, maar in deze groep blijkt de gecorrigeerde odds ratio voor vrouwen die reeds voor hun 25e levensjaar alcohol gebruikten 2,4 (95% BI = 1,0 - 5,6) ten opzichte van vrouwen die pas later of nooit zijn gaan drinken (Hoofdstuk 8).
- 6) Om het gezamenlijke effect van een aantal van de bovengenoemde voedingsfactoren na te gaan zijn ze ingedeeld op grond van veronderstelde werkingsmechanismen ten aanzien van borstkanker. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen factoren die de darmflora kunnen beïnvloeden (vet, vezel, gefermenteerde melkprodukten) en factoren die in verband staan met de antioxidant-hypothese (meervoudig onverzadigde vetzuren, selenium, beta-caroteen). De odds ratio voor borstkanker is bepaald voor vrouwen met gunstige versus ongunstige voedingsgewoonten betreffende de factoren die bij deze mechanismen een rol spelen (gunstig: laag vet, hoog vezel, hoog gefermenteerde melkprodukten; laag meervoudig onverzadigd vet, hoog selenium, hoog beta-caroteen). Dit resulteert in een odds ratio van 0,40 (95% BI = 0,14 - 1,15), hetgeen voornamelijk is toe te schrijven aan een voeding met weinig vet, veel vezel en veel gefermenteerde melkprodukten (OR = 0,33, 95% BI = 0,15 - 0,73) (Hoofdstuk 9).

Samenvattend ondersteunen de resultaten de veronderstelde positieve relatie tussen vetinneming en borstkanker, doch een mogelijk beschermende werking van selenium kon niet worden bevestigd. In het algemeen lijken de resultaten eerder in overeenstemming met een werkingsmechanisme via bacteriële en immunologische factoren (vezel, gefermenteerde melkprodukten), dan via bescherming door antioxidanten (selenium, beta-caroteen). Dit zou kunnen passen binnen een rol van voeding in de late promotiefase van borstkanker; de aard van de verzamelde gegevens laat een duidelijke conclusie ten aanzien van antioxidanten echter niet toe. Voor de resultaten betreffende alcohol is het nog onvoldoende duidelijk of hier een biologische interpretatie mogelijk is, of dat de resultaten andere levensstijlfactoren weerspiegelen.

In elk van de hoofdstukken 4 t/m 9 zijn, na bespreking van validiteitsaspecten, de resultaten besproken in het licht van de literatuur over de epidemiologie en werkingsmechanismen betreffende voeding en borstkanker. In de algemene discussie (Hoofdstuk 10) wordt derhalve ingegaan op de algemene principes die ten grondslag liggen aan de mogelijke vertekening van onderzoeksresultaten door selectie van personen en verzameling van gegevens. Speciale aandacht is besteed aan vertekening in de richting van de nul-hypothese, welke voortvloeit uit toevallige meetfouten, gebrekkig inzicht in de inductie- en latentieperiode, en het 'achtergrond risico' voor borstkanker.

Uitgaande van het beschreven patiënt-contrôle onderzoek worden mogelijke richtingen voor verder onderzoek aangegeven, met aandacht voor methodologische verbeteringen. Vervolgens blijken de resultaten, gelegd naast de aanbevelingen ter preventie van kanker, deze te ondersteunen. Toekomstig onderzoek zal mogelijk kunnen leiden tot meer gerichte aanbevelingen aan specifieke risicogroepen, met een betere aansluiting bij de pathofysiologie van (borst)kanker.